

Über die Ursachen der Schwankungen in
der 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung
im Urin bei Zweistundenbestimmungen.

von

Hugo Winter

1962

Frankfurt am Main 1964

Aus der Nervenklinik der Stadt und Universität Frankfurt a. M.
(Direktor: Prof. Dr. med. Zutt)

Über die Ursachen der Schwankungen in
der 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung
im Urin bei Zweistundenbestimmungen.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der hohen medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt
von
Hugo Winter
aus Heppenheim

Frankfurt/M. 1962



Dekan: Professor Dr. med. J. Frey

Referent: Privatdozent Dr. med. R. Degkwitz

Korreferent: Professor Dr. rer. nat. A. Wacker

Mündliche Prüfung: 27. Februar 1964

Inhalt

Einleitung	Seite	I
Die Biochemie des 5-HT		2
Die Physiologie des 5-HT		2
Die Pharmakologie des 5-HT		5
Nachweis der 5-Hies		7
Methodik und Befund		8
Auswertung und Diskussion		II
Zusammenfassung		13
Literaturverzeichnis		14
Anhang: Kurven und Tabellen		

Einleitung.

Bei der Suche nach einem ursächlichen Zusammenhang zwischen einem bestimmten psychopathologischen Syndrom und einem klinisch-chemischen Befund wird an der hiesigen Klinik seit längerer Zeit an einem Stoffwechseltest gearbeitet. Hierbei wird die Ausscheidung der 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin gemessen. 5-Hies ist ein normales Endprodukt im Intermediärstoffwechsel des Serotonins, eines 1948 von Rapport, Green und Page entdeckten biogenen Amins mit verschiedenen physiologischen und pharmakologischen Wirkungen. Für die quantitative Bestimmung der 5-Hies wird die von Udenfriend und seinen Mitarbeitern 1955 beschriebene Methode verwandt. Die Aufgabe dieser Untersuchung besteht darin, die normale 5-Hies-Ausscheidung bei zweistündlichem Urinsammeln zu beschreiben und gegen eine durch alimentäre, pharmakologische und pathologische Faktoren bedingte Veränderung ihrer Ausscheidung abzugrenzen. Anlaß zu dieser experimentellen Arbeit sind bei medikamentenfreien Patienten wiederholt beobachtete, stark erhöhte Morgenwerte, die bei testartigen Belastungsversuchen mit verschiedenen Medikamenten zu falschen Ergebnissen führen können, und ein in der Literatur gemachter Hinweis von Lewis⁶⁾: While the basic normal level of 5-Hiaa varied in the subjects, all exhibited its increase in the postprandial urine specimens, especially those collected after morning meals. The source of this increase is not known. Bei 25 Personen soll dieser Befund überprüft und diskutiert werden. Die Ergebnisse beziehen sich auf etwa 500 verschiedene Urine. Der Methodik des Experiments und seiner Diskussion möchte ich die bisherigen Kenntnisse über die Tryptamine³⁾ voranstellen.

Die Biochemie des 5-Hydroxytryptamins.

Serotonin oder 5-Hydroxytryptamin (5-HT) ist ein in Stellung 5 hydroxyliertes Derivat des Tryptophans, einer Aminosäure, die ein am β -C-Atom substituiertes Alanin darstellt und durch Eintritt eines Indolrestes entstanden ist. 5-Hydroxytryptophan wird mit Hilfe des Pyridoxal-5-phosphates und einer Aminosäuren-Decarboxylase in 5-HT umgewandelt. Diese Decarboxylase kommt in hoher Aktivität in Niere, Leber und im Magendarmtrakt vor. Sie läßt sich auch im Nebennierenmark, in sympathischen Nerven und Ganglien (Milznerven, Ggl. stellatum), sowie im Gehirn nachweisen. Ihre Verteilung geht derjenigen der Dopadecarboxylase parallel. Vieles spricht dafür, daß diese 5-Hydroxytryptophan-Decarboxylase und die Dopadecarboxylase identisch sind. Die Inaktivierung des 5-HT erfolgt durch die besonders reichlich in Leber, Niere und Darmwand sowie im Gehirn vorhandene Monoaminoxydase, wobei sich braune Pigmente bilden. Diese sind vielleicht Kondensationsprodukte zwischen dem noch unveränderten Amin und dem entstandenen 5-Hydroxyindolacetaldehyd. Er wird leicht zu 5-Hydroxyindolelessigsäure weiteroxydiert. Diese ist beim Menschen ein normaler Bestandteil des Harns. Unter physiologischen Verhältnissen benötigt der menschliche Organismus 1 % des zur Verfügung stehenden Tryptophans für die Serotoninbildung³⁾.

Die Physiologie des 5-Hydroxytryptamins.

Alle Organe, die Dopa zu Dopamin decarboxylieren, wandeln auch 5-HTP in 5-HT um. Dementsprechend kommt 5-HT überall dort vor, wo sich 5-HTP und Dopadecarboxylase nachweisen lassen. Dies ist in der grauen Substanz des Gehirns, hauptsächlich im Hypothalamus, und im argentaphilen System des Darmes der Fall. Den argentaffinen Zellen des Darmes war schon von Masson eine endokrine Funktion zugeschrieben worden. Das hier gebildete Amin wird nach der Resorption von den Thrombozyten aufgenommen und vor dem Abbau durch die Monoaminoxydase geschützt, durch die Leber hindurch transportiert. Ähnlich wie Adrenalin und Noradrenalin in

den granulären Elementen der chromaffinen Zellen des Nebennierenmarkes und der sympathischen Nerven, ist vielleicht auch das Serotonin der Thrombozyten an ATP gebunden. Ein Molekül ATP kann maximal vier Moleküle 5-HT binden. Nach Inkubation menschlicher Thrombozyten mit 5-HT wurde der molare Quotient 5-HT/ATP zu 3,7 gefunden.

a) 5-HT und Darmfunktion: Physiologischerweise bildet das argentaphile System 5-HT, das eine peristaltikanregende Funktion ausübt. Der durch Acetylcholin vermittelten cholinergischen Erregungsübertragung im Auerbachschen Plexus entspricht vielleicht eine serotoninergetische im submukösen Meißnerschen Plexus. In hoher Konzentration kommt 5-HT in metastasierenden Darmcarcinoiden vor. Es handelt sich hierbei um eine für den Verdauungstrakt charakteristische Geschwulst des argentaphilen Systems, die zu Diarrhoen, kolikartigen Schmerzen und zu Metastasen in der Leber führt. Im weiteren Verlauf kann es zu einer Endocarditis fibroplastica und Stenose der Klappen des rechten Herzens kommen. Beim malignen Darmcarcinoid ist der 5-HT-Gehalt der Thrombozyten und des Plasmas erhöht. Die Bindungs- und Speicherkapazität der Blutplättchen wird überschritten, und die Aminoxydaseaktivität der Leber, die im wesentlichen vom Partialdruck des Sauerstoffs abhängt, reicht nicht aus, um alles frei im Plasma des Pfortaderblutes ihr zugeführte 5-HT abzubauen. Das mag erklären, weshalb es beim Darmcarcinoid gerade im rechten Herzen zu pathologischen Veränderungen kommt und charakteristische Symptome auch im Bereich der Atmungsorgane auftreten: Bronchospasmus und asthmaähnliche Zustände. Ein Teil des ungebundenen, frei im Plasma befindlichen 5-HT passiert aber offenbar auch die Lungen, gelangt in den großen Kreislauf und verursacht ein weiteres für die Erkrankung charakteristisches Symptom: die als flush bezeichnete, anfallsweise auftretende Hyperämie und Zyanose der Haut.

b) 5-HT und Gefäßwirkung: Im Vordergrund der durch 5-HT hervorgerufenen Wirkung steht die Erregung glattemuskuliger Organe. Die Kontraktionswirkung auf den isolierten Darm

und den besonders empfindlichen östralen Rattenuterus wird sogar zum biologischen Nachweis des Amins benutzt. Wenn 5-HT im allgemeinen die glatte Muskulatur erregt, so hängt seine Wirkung auf die Gefäße maßgeblich vom Ausgangstonus ab, so daß es bei niedrigem Tonus zu rein konstriktorischen, bei hohem Gefäßtonus zu dilatatorischen Effekten kommt. Zwei Gefäßgebiete werden jedoch vorwiegend verengert: die Lungen- und Nierengefäße. Somit führt 5-HT zur Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes. Weitere Untersuchungen haben ergeben, daß bei der Antigen-Antikörperreaktion nicht nur Histamin, sondern auch 5-HT freigesetzt wird. Die Freisetzung des 5-HT geht derjenigen des Histamins zeitlich voraus. Die Wirkung des 5-HT auf die Niere betrachtet man als unspezifisch. Den antidiuretischen Effekt deutet man als Folge eines Bindegewebsödems.

c) 5-HT und Zentralnervensystem: 5-HT findet sich in der grauen Substanz, besonders im Hypothalamus. 5-HT vermag nicht die Blut-Hirnschranke zu passieren, während dies für 5-HTP möglich ist. 5-HT hemmt die Erregungsübertragung an zentralen Synapsen und kann somit pharmakologisch nar-koseverlängernd wirken. Ebenso bewirkt es durch Stimulierung des ascendierenden retikulären Systems des Hirnstammes eine arousal reaction, die im Elektroenzephalogramm als typisches Wachbild zum Ausdruck kommt³⁾.

Im folgenden seien die physiologischen Wirkungen des 5-HT zusammengestellt:

Organ	5-HT-Wirkung
Herz	Schlagvolumen vergrößert ⁸⁾ pos. ino- und chronotrope Wirkung ¹⁷⁾
Gefäße	Dilatation der Coronararterien ²³⁾ Blutdruckanstieg und -abfall Venendruck erhöht ⁹⁾ Vasodilatation und -konstriktion ²⁾ Kontraktion der a-v-Anastomosen ¹³⁾ Kapillarpermeabilität erhöht ¹⁵⁾
Lunge	Vasokonstriktion ⁷⁾ Druckanstieg der A. pulm. ¹⁶⁾ Stimulierung der Chemorezeptoren ¹⁰⁾ Kontraktion der Bronchialmuskulatur ⁸⁾

Darm	Kontraktion
Niere	Durchblutung vermindert bis normal ^{I4)} Glom.filtr. vermindert bis normal ^{II)} Wasserrückresorption vermehrt K-Ausscheidung erhöht ^{II)} Na-Ausscheidung vermindert ^{II)} Ureterkontraktion
ZNS	Cholinesterase gehemmt ⁸⁾ O ₂ -Aufnahme reduziert ⁸⁾ Glucoseverbrauch reduziert ⁸⁾ Hemmung an zentralen Synapsen Stimulierung des asz. retik. Systems
Leber	O ₂ -Aufnahme reduziert
Muskulatur	Phosphataufnahme und Phosphorylierung erhöht
Bindegewebe	Fibrosierung ^{I8)}

Die Pharmakologie des 5-Hydroxytryptamins.

In der Pharmakologie sind verschiedene Stoffe bekannt, die eine spezifische Wirkung auf das Zentralnervensystem ausüben, andererseits eine enge Beziehung zum Serotonin-stoffwechsel aufweisen: Reserpin³⁾, Lysergsäurediäthylamid³⁾ und Iproniacid⁴⁾.

a) Reserpin ist ein Rauwolfia-Alkaloid, das in Thrombozyten gespeichertes 5-HT freisetzen kann. Sympathikolytische und ganglienblockierende Wirkungen kommen ihm nicht zu. Es wirkt depressiv auf den Hypothalamus und damit auf die übergeordneten Zentren des sympathischen Nervensystems. Im Tierversuch bewirken große Dosen von Reserpin eine spezifische Abnahme der 5-HT-Konzentration an den typischen Speicherstellen, die zeitlich weit über die Anwesenheit des Reserpins im Organismus hinausgeht. Damit verbunden sind eine vorübergehende Erhöhung der 5-HT-Konzentration im Blut und eine Zunahme der 5-Hies-Ausscheidung im Urin.

b) Lysergsäurediäthylamid ist ein spezifischer 5-HT-Antagonist, der schon in geringer Konzentration die Kontraktionswirkung des 5-HT am isolierten Rattenuterus hemmt. Auch die vaso- und bronchokonstriktorische Wirkung wird durch LSD antagonistisch beeinflusst. LSD ist Bestandteil

sämtlicher Secalealkaloide und löst ein Wirkungsbild aus, das dem des Meskalins gleicht. Man hat die psychischen Wirkungen des LSD, denen elektroenzephalographisch eine arousal reaction des aszendierenden retikulären Systems entspricht und die den narkoseverlängernden Effekt des 5-HT aufheben, im Sinne einer Antimetabolitwirkung gedeutet.

c) Iproniacid ist ein Isopropylderivat des Isonicotinsäurehydracids. Es steigert bei vielen Tierarten den Gehalt des Gehirns an Katecholaminen und 5-HT. Es wird zur Zeit angenommen, daß dieser Effekt mit der monoaminoxidasehemmenden Wirkung des Iproniacids in einem ursächlichen Zusammenhang steht. Chlorpromazin kann die Wirkung des Iproniacids auf die Katecholamin- und 5-HT-Konzentration im Gehirn der Ratte aufheben, ohne dabei die hemmende Wirkung des Iproniacids auf die Monoaminoxidase zu beeinflussen. Als wahrscheinlich gilt die Annahme, daß Chlorpromazin das Herausdiffundieren der unter Iproniacid angereicherten Gehirnamine erleichtert, etwa dadurch, daß es die Permeabilität der Zellmembran für diese Amine erhöht. Es ist nicht bekannt, auf welche Art die unter Iproniacid angereicherten Amine in der Zelle festgehalten werden. Es wäre denkbar, daß Iproniacid nicht nur den Abbau dieser Amine hemmt, sondern auch ihr Herausdiffundieren aus der Zelle verhindert. Trifft diese Anschauung zu, so liegt es nahe anzunehmen, daß ein solcher, durch Iproniacid verursachter Permeabilitätsblock durch Chlorpromazin wieder beseitigt werden kann. Im Gegensatz zu Reserpin, das vor allem die unter physiologischen Verhältnissen gespeicherten Amine freisetzt, tut dies Chlorpromazin nur bei den durch Iproniacid über die Norm gesteigerten Aminen.

Diese Kenntnisse haben zu der Annahme geführt, daß eine Störung im Intermediärstoffwechsel des 5-HT ein möglicher Faktor für das Entstehen der Schizophrenie ist. Bei Page heißt es: The fact that the methylated derivatives of Serotonin and some compounds which antagonize its actions can cause halluzinations, has even led to the hypothesis that some defect in the body's ability to metabolize Serotonin might be the underlying cause of schizophrenia¹²⁾.

Diese Hypothese ist bis heute unbewiesen und nicht unwiderprochen geblieben.

Der Nachweis der 5-Hydroxyindolessigsäure.

Zur quantitativen Bestimmung der 5-Hies wurden verschiedene Methoden beschrieben. Zur vorliegenden Untersuchung wurde die von Udenfriend 1955 angegebene photometrische Bestimmung angewandt. Als Photometer diente ein Zeiss-Photometer PMQ II. Udenfriend beschreibt seine Methode folgendermaßen²²⁾.

Determination of 5-Hiaa in Urine.

The procedure involves preliminary treatment of the urine with dinitrophenylhydrazine to react with any keto acids present, since these substances when extracted through the procedure interfere with the final color. Normally the interference is slight, but in certain metabolic disorders when large amounts of keto acids are extracted their removal is essential. Extraction with CHCl_3 then removes indolacetic acid, which gives a slight color with nitrous acid. The low distribution coefficient of 5-Hiaa between ether and Water makes it necessary to saturate the aqueous phase with NaCl to extract into ether. The 5-Hiaa is returned to buffer of pH 7 for colometric assay. At pH-values above this the compound becomes progressively more unstable.

Zur Bestimmung:

- 1) 6ml Urin und 6ml Dinitrophenylhydrazin (0,5 % in 2n HCl) zusammengeben und 30 Minuten in einem Zentrifugenglas von 45 ml stehen lassen
- 2) 25 ml Chloroform hinzugeben, 3 Minuten schütteln, anschließend 5 Minuten zentrifugieren
- 3) untere Flüssigkeitsmenge absaugen und nochmals chloroformieren wie oben
- 4) 10 ml der überstehenden Flüssigkeit absaugen und in neue, entsprechende Zentrifugengläser überpipettieren
- 5) 25 ml Äther und 4 g NaCl zugeben
- 6) 5 Minuten unter Entlüften schütteln und zentrifugieren
- 7) von dem überstehenden Äther 20 ml abziehen und in einen Schütteltrichter überführen, in dem schon 1,5 ml Phosphatpuffer ist, und 5 Minuten schütteln
- 8) die untere Flüssigkeitsmenge aus dem Schütteltrichter in ein Reagenzglas überführen

- 9) hiervon 1 ml in ein neues Reagenzglas überpipettieren und 0,5 ml a-Nitroso- β -Naphthol-Lösung und 0,5 ml Nitrosereagenz hinzugeben
- 10) 5 Minuten in ein Wasserbad bei 37° stellen
- 11) zweimal mit 5 ml Äthylacetat im Reagenzglas ausschütteln und die überstehende Äthylacetatmenge jeweils mit der Wasserstrahlpumpe abziehen. Beim zweiten Absaugen über der verbleibenden, gefärbten Flüssigkeit solange saugen, bis sie vollkommen klar ist.
- 12) Die Extinktion dieser Flüssigkeit wird bei 540 m μ abgelesen.

Methodik und Nachweis der 5-Hies bei 25 Personen.

Bei der Bestimmung der 5-Hies-Ausscheidung im Urin sind bestimmte Faktoren auszuschließen, die den Verlauf der Ausscheidung beeinträchtigen. Darunter fallen alle Medikamente, die 5-HT freisetzen, solche, die die Monoaminoxidase hemmen, oder Stoffe, die sich antagonistisch zum 5-HT verhalten. Auch in einigen Früchten wurde 5-HT nachgewiesen: Tomaten²⁴⁾, Bananen¹⁹⁾, avocado und eggplant²⁰⁾, rote Pflaumen²⁰⁾, walnüsse⁵⁾ und Ananas¹⁾. Schon physiologischerweise bildet das argentaphile System des Darmes 5-HT. Die normale Tagesausscheidung beträgt etwa 2 - 9 mg/24 h¹⁹⁾. Beim Darmcarcinoid findet sich in der Regel eine stark vermehrte 5-Hies-Ausscheidung.

Sind diese Möglichkeiten für eine vermehrte Ausscheidung ausgeschlossen, fallen im Gamm/Stunden-Diagramm bei zweistündlichem Urinsammeln immer wieder erhöhte Werte auf, die jeweils morgens liegen. Diesen erhöhten Werten soll im folgenden nachgegangen werden.

Um sie zu erfassen, wurde bei 25 verschiedenen Personen während fünf Tagen regelmäßig Urin gesammelt; der Nachturin von 20-6^h, anschließend zweistündlich bis 12^h. Diese Zeiten wurden streng eingehalten. Um 20^h mußten die betreffenden ihren Urin entleeren, damit die Harnblase leer war. Die genannten Möglichkeiten für eine vermehrte Ausscheidung wurden ausgeschlossen. Die untersuchten Personen waren vollkommen medikamentenfrei. Es handelt sich dabei um zwei gesunde Personen, zehn Patienten der neurologischen und dreizehn der

psychiatrischen Abteilung. Diagnose, Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht sind aus einer Tabelle im Anhang zu ersehen. Alle erhielten normale Kost. Der Einfluss des mit der Nahrung zugeführten Eiweisses, besonders des Tryptophans, kann ausgeschlossen werden, da der Urin von 12-20^h nicht gesammelt wurde und die erhöhten Werte sich jeweils vor dem Frühstück fanden. Um genügend Urin zu bekommen, wurden die Patienten dazu angehalten, regelmäßig zu trinken. In früheren Versuchen ließ sich zeigen, daß die 5-Hies-Ausscheidung mit größeren Urinmengen nicht ansteigt. Diese Tatsache wurde 1954 von Udenfriend beschrieben. Um eine psychische Hemmung der Miktion zu vermeiden, wurde darauf geachtet, daß die Patienten in Ruhe ihren gesamten Urin entleeren konnten. Da für die Berechnung der Gamma/Stunden-Werte die ganze Urinmenge von Bedeutung ist, wurde in dieser Versuchsanordnung immer darauf geachtet, daß jeweils der ganze Urin entleert wurde. Leider war es nicht möglich, Katheterurin zu bekommen, weil es den Patienten wegen der damit verbundenen Infektionsgefahr nicht zugemutet werden konnte, sich eine Woche lang mehrmals täglich katheterisieren zu lassen. Die Urinmengen von 8 und 6^h wurden sofort untersucht, die von 10 und 12^h bis zum nächsten Tag bei pH 3 im Eisschrank aufbewahrt. Die Gamma/Stunden-Werte wurden folgendermaßen berechnet:

$$\text{Gamma/Stunde} = 52,75 \frac{\text{Urinmenge} \cdot \text{Extinktion} \cdot \text{Verdünnung}}{\text{Anzahl der Stunden}}$$

Der Faktor 52,75 errechnet sich aus einer zur Serotoninbestimmung hergestellten Urineichkurve, die mit reiner 5-Hies-Lösung bei verschiedenen Konzentrationen angefertigt wurde. Von allen Urinen wurden Doppelbestimmungen gemacht. Die gefundenen Werte wurden in ein Gamma/Stunden-Diagramm eingetragen.

Befund:

Die gemessenen Gamma/Stunden-Werte der insgesamt 25 Personen lagen zwischen 47 und 712 Gamma/Stunde. Bei 13 Patienten zeigte sich ein regelmäßiger Verlauf in der Ausscheidung der 5-Hies bei einer Variationsbreite bis zu 100 Gamma. Dies ist aus den Diagrammen A bis M ersichtlich. Die Variationsbreite von 100 Gamma ist eine vor der Berechnung der Signi-

fikanzteste geschätzte Größe. Sie wurde gewählt, weil etwa 12 % der gemessenen 8^h -Werte über 100 Gamma/Stunde erhöht waren. Die übrigen fielen in dem verhältnismäßig ruhigen Verlauf der Ausscheidungskurve nicht auf. Bei 7 Patienten fiel jeweils an einem Tag eine einmalig erhöhte Ausscheidung zwischen 6 und 8^h auf, während die übrigen Tage normale Werte aufwiesen. Die erhöhten Werte schwankten dabei zwischen 200 und 712 Gamma/Stunde. Diese Tatsache eines einmalig stark erhöhten Morgenwertes bei sonst regelmäßigem Verlauf ist aus den Diagrammen N bis T ersichtlich. Bei 5 Patienten (U bis Y) ließen die Gamma/Stunden-Werte größere Schwankungen erkennen. Unter ihnen zeigte ein Patient (W) jeweils einen stark erhöhten Nachtwert, der am Tag absank, ein weiterer Patient (X) einen täglich erhöhten 8^h -Wert. Bei 10 Patienten (N bis Q, S bis V, X, Y), die einen erhöhten 8^h -Wert aufwiesen, fiel ein Mißverhältnis der auf eine Stunde bezogenen Urinmenge zwischen dem Nacht- und dem ersten Morgenurin auf. Der $\text{cm}^3/\text{Stunden}$ -Wert um 8^h lag dabei erheblich über dem für eine Stunde berechneten Nachtwert, während die Differenz im spezifischen Gewicht höchstens bis zu fünf Einheiten betrug. Drei Patienten konnten je einmal nur wenig Urin zur festgesetzten Zeit lassen, während es 15 Minuten später zu einer guten Harnentleerung kam. Wurde der Urin von Patienten, die mit Sicherheit einen erhöhten 8^h -Wert aufwiesen, um 6^h entleert, fand sich der erhöhte Wert jeweils um 8^h . Wurde der Nachturin um 8^h entleert, lag der erhöhte Wert bei 10^h . Wurde der Urin dieser Patienten während der Nacht mehrmals entleert, ließ sich am Morgen keine erhöhte Ausscheidung nachweisen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen: Unter 25 Personen waren 13, die eine regelmäßige Ausscheidung zeigten. 7 wiesen innerhalb eines regelmäßigen Verlaufes einen einmalig erhöhten 8^h -Wert auf. 5 Personen zeigten einen völlig unruhigen Verlauf in ihrer Ausscheidungskurve. Unter diesen 12 zuletzt genannten Personen waren 10, bei denen die pro Stunde berechnete Urinmenge um 8^h erheblich größer war als die auf eine Stunde bezogene Menge Nachturin. Dabei lagen die spezifischen Gewichte auffällig nahe beieinander. Außerdem zeigte sich, daß typisch erhöhte 8^h -Werte verschiebbar

waren, d. h. sich als nachturinabhängig erwiesen.

Auswertung:

Da sich im Verlauf der Ausscheidung typische Abweichungen erkennen ließen, wurden die Ergebnisse einem Signifikanztest unterzogen, um über die Dichte der Streuung und über Werte, die außerhalb des Bereiches von $M + 2 \text{ Sigma}$ liegen, etwas aussagen zu können. Dabei wurde so vorgegangen, daß für jeden einzelnen Patienten ein getrennter Signifikanztest vorgenommen wurde. Aus den Gamma/Stunden-Werten einer Woche wurden Mittelwert und Standardabweichung errechnet. An der 2-Sigma-Grenze zeigten sich hierbei 4,35 % signifikant erhöhte Werte. Auf nur 8^h -Werte bezogen haben sich 13,2 % signifikant erhöhte Werte ergeben. Dies bedeutet, daß etwa jeder achte Patient, dessen Morgenurin im Labor untersucht wurde, eine nichtzufallsbedingte Abweichung aufwies. Ein zweiter Signifikanztest, der sich auf alle 484 berechneten Gamma/Stunden-Werte bezieht, ergab 4,55 % signifikant erhöhte Werte. Dabei errechnen sich 10,7 % für nur Morgenwerte. Im ersten Fall ergab sich ein durchschnittliches Sigma von 57 Gamma, im zweiten Fall ein Mittelwert von 175 Gamma und ein Sigma von 80 Gamma. Das Kriterium für das Vorliegen einer nichtzufallsbedingten Abweichung läge demnach bei 114 bzw. 160 Gamma pro Stunde. Dabei ist aber zu beachten, daß bei einigen Patienten die 2-Sigma-Werte in der Größenordnung von 50 lagen, so daß die aus den Signifikanztesten errechneten, durchschnittlichen Werte von 114 bzw. 160 Gamma/Stunde und der ursprünglich angenommene Wert von 100 Gamma als Kriterium sicherlich etwas zu hoch liegen. Diese Fehlerquelle in der statistischen Auswertung ergab sich durch das verschieden hohe Ausscheidungs-niveau an den betreffenden 121 Beobachtungstagen. Sie wurde in einem dritten Signifikanztest auszuschalten versucht. Dabei wurde für jeden der 121 Beobachtungstage ein getrennter Signifikanztest gemacht. Aus 16 stündlichen Mittelwerten wurde jeweils die Standardabweichung errechnet. Hierbei ließ sich an 29 Beobachtungstagen eine derartige Morgenzacke auffinden. Dies entspricht etwa jedem vierten Tag. Die durchschnittliche Standardabweichung betrug 33 Gamma, der 2-Sigma-Wert dementsprechend 66 Gamma. Somit ist je nach der Art der

statistischen Auswertung bei jedem vierten bis achten Morgenwert mit einer signifikant erhöhten Mehrausscheidung zu rechnen.

Diskussion:

Die Tatsache, daß sich jeder vierte bis achte 8^h-Wert als signifikant erhöht erwies, beweist eine ursächliche Abweichung, die nicht auf Zufall beruhen kann. Da in dieser Versuchsanordnung die bisher bekannten Ursachen für eine erhöhte 5-Hies-Ausscheidung im Urin wie alimentäre Einflüsse, Karzinoiderkrankung und Medikation mit monoaminoxidasefördernden Mitteln ausgeschlossen wurden, hat sich folgender Grund für die erhöhte Ausscheidung nachweisen lassen:

Jeder Patient, der einen signifikant erhöhten 8^h-Wert aufwies, konnte seinen Nachturin nur unvollkommen entleeren. Da die Konzentration des Nachturins größer war als die des Morgenurins, stieg der Gamma/Stunden-Wert um 8^h an, weil nun die Restmenge Nachturin mitentleert wurde.

Für diese Erklärung sprechen

- 1) die Verschiebbarkeit des erhöhten Morgenwertes; d.h. die erhöhte Ausscheidung erwies sich als streng nachturinabhängig.
- 2) das mengenmäßige Mißverhältnis der Urine bei nur geringer Differenz im spezifischen Gewicht; d. h. es wurde ein mit retiniertem und relativ konzentriertem Nachturin durchmischter erster Morgenurin entleert, so daß sich eine nur geringe Differenz im spezifischen Gewicht ergab bei einer mengenmäßig erhöhten Portion ersten Morgenurins.

In einem Parallelversuch bestätigte sich diese Erklärung. Bei einem Patienten mit sogenannter Prostatahypertrophie wurden die Gamma/Stunden-Werte überprüft. Dabei zeigte sich jeden Tag ein stark erhöhter 8^h-Wert. Daraufhin wurde der Nachturin dieses Patienten eine Woche lang mit dem Katheter entleert. Dabei ergab sich jeden Tag eine vollkommen gleichmäßige Ausscheidung.

Bei der Berechnung dieser hypothetischen Restmenge ergab sich ein Hinweis, daß ein Resturin von weniger als 10 ml auf einer Harnretention im Nierenbecken beruhen könnte. Bei vorwiegend ampullärem Nierenbecken ist dies in der Uro-

logie ein bekanntes Phänomen²¹⁾). Während der Miktion werden die beiden vesikalen Uretermündungen geschlossen, so daß sich die Nierenbecken nicht entleeren können. Für Patienten, die höhere Resturinmengen aufweisen und bei denen Erkrankungen, die zu Resturin führen, ausgeschlossen sind, dürfte eine psychische Hemmung der Miktion anzunehmen sein. Denn man weiß nie, inwieweit gerade bei psychisch veränderten Personen die Miktion willkürlich gesteuert werden kann. Als physiologischer Grund ist weiterhin zu erwähnen, daß der Inhalt eines stark gedehnten Hohlorgans nicht plötzlich dem Wert null zustreben kann.

Der hier beschriebenen Beobachtung muß bei klinisch-chemischen Untersuchungen Rechnung getragen werden, da die scheinbare Vermehrung fälschlicherweise als pharmakologischer Effekt gedeutet werden könnte. Dazu wäre es nötig, jeweils den Einfluß des Nachturins und Patienten mit Erkrankungen, die zu Resturin in der Harnblase und in den oberen Harnwegen führen, auszuschließen.

Zusammenfassung:

An einem Patientengut von 25 Personen und etwa 500 verschiedenen Urinen wird der Nachweis erbracht, daß es außer einer pharmakologisch, pathologisch und alimentär bedingten Vermehrung der 5-Hies-Ausscheidung im Urin bei zweistündlichem Sammeln auch eine Mehrausscheidung bis zu 500 Gamma pro Stunde gibt, die nachturinabhängig ist und auf Harnretention beruht. Ein Signifikanztest an der 2-Sigma-Grenze ergibt, daß eine derartige Morgenzacke bei jedem vierten bis achten Morgenwert zu erwarten ist. Diese Tatsache ist bei klinisch-chemischen Untersuchungsmethoden in Rechnung zu stellen.

Literaturverzeichnis

- 1) Bruce, D. W.: Serotonin in pineapple. Nature (London)
188 (1960), 147
- 2) Haddy: Circ. Res. 5 (1957), 247
- 3) zitiert nach: Holtz, P., in R. Ammon und W. Dirscherl:
Hormone, Vitamine Bd. 2 (1960), 767 ff.
- 4) Hornykiewicz, Ettringer und Lechner (Universität Wien):
Die Wirkung des Chlärpromazins auf den Katecholamin-
und 5-HT-Stoffwechsel im Gehirn der Ratte (1960)
- 5) Kirberger, E. und L. Braun: Über das Vorkommen von 5-HT
in der Walnuß. Biochem. biophys. Acta 49 (1961), 391
- 6) Lewis, C.: Timed Excretion of 5-Hiaa after oral admini-
stration of bananas and 5-Hydroxytryptamine.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 99 (1958), 523
- 7) Mc Gregor: J. Clin. Invest. 36 (1957), 669
- 8) Page, I.H.: Phys. Rev. 38 (1958), 277
- 9) Page, I.H.: Circ. Res. I (1953), 354
- 10) Page, I.H.: J. Pharm. and Exp. Ther. 116 (1956), 191
- 11) Page, I.H.: Circ. 16 (1957), 523
- 12) Page, I.H.: The Metabolism of Serotonin.
Science 128 (1958), 537
- 13) Palmer: Fed. Proc. 16 (1957), 109
- 14) Pickford: Brit. J. Pharm. 11 (1956), 35
- 15) Rowley: J. Exp. Med. 103 (1956), 399
- 16) Rudolph: J. Physiol. 189 (1957), 263
- 17) Schneider: J. Pharm. u. Exp. Ther. 3 (1954), 84
- 18) Scholte: Beitr. path. Anat. 86 (1931), 440
- 19) Sjoerdsma: New Engl. J. Med. 261 (1959), 231
- 20) Sjoerdsma: New Engl. J. Med. 261 (1959), 181
- 21) Staehler, W: Klinik und Praxis der Urologie,
Tübingen 1959
- 22) Udenfriend, S., E. Titus and H. Weissbach: The identifi-
cation of 5-hydroxy-3-indole acetic acid in normal urine
and a method for its assay. J. biol. Chem. 216 (1955), 499
- 23) Walker: J. Physiol. 122 (1953), 489
- 24) West, G.B.: Tryptamines in edible fruits.
J. Pharm (London) 10 (1958), 589

PATIENT	URINMENGE				SPEZIFISCHES GEWICHT			
	20-6 ^h	6-8 ^h	8-10 ^h	10-12 ^h	20-6 ^h	6-8 ^h	8-10 ^h	10-12 ^h
A	320	80	65	60	1016	1015	1015	1015
	345	60	85	65	1017	1017	1016	1016
	230	70	85	65	1021	1020	1020	1021
	225	70	70	65	1023	1022	1022	1024
	270	75	70	65	1022	1022	1021	1021
B	450	85	90	115	1029	1024	1023	1024
	420	150	105	110	1028	1022	1021	1021
	520	150	125	120	1028	1024	1023	1023
	640	110	120	70	1026	1020	1019	1019
	510	130	115	90	1028	1022	1021	1020
C	640	85	163	260	1014	1024	1015	1013
	355	60	100	105	1021	1021	1021	1022
	270	80	100	80	1016	1016	1020	1023
	238	185		110	1020	1020		1025
	290	80	95	105	1016	1016	1018	1017
D	1000	61		200	1014	1024		1017
	750	195		82	1015	1023		1025
	650	60	75	118	1015	1023	1020	1022
	480	70	75	95	1022	1023	1022	1020
	710	75	85	110	1016	1022	1022	1021
E	160	90	100	100	1033	1030	1029	1029
	190	75	105	110	1032	1028	1027	1027
	220	90	75	85	1029	1027	1026	1026
	240	95	75	135	1031	1027	1027	1025
	250	130	110	175	1030	1030	1029	1025
F	280	70	220	175	1030	1025	1010	1011
	295	80	190	120	1029	1024	1021	1021
	310	95	230	150	1031	1025	1020	1020
	290	80	170	160	1029	1024	1020	1020
	320	105	190	65	1031	1028	1025	1026
G	290	65	110	70	1015	1012	1009	1010
	330	70	120	60	1021	1017	1016	1017
	280	70	95	60	1018	1015	1015	1015
	275	72	90	110	1019	1014	1014	1009
	240	110	65	80	1022	1017	1019	1019
H	760	80	65	75	1025	1022	1023	1020
	590	110	65	100	1029	1025	1025	1024
	790	80	110	240	1024	1021	1018	1018

PATIENT	URINMENGE				SPEZIFISCHES GEWICHT			
	20-6 ^h	6-8 ^h	8-10 ^h	10-12 ^h	20-6 ^h	6-8 ^h	8-10 ^h	10-12 ^h
I	585	62	60	110	1020	1022	1021	1023
	850	110	89	300	1015	1018	1020	1019
	260	68	75	110	1022	1023	1020	1017
	640	125	90	250	1020	1021	1021	1018
	580	70	60	125	1016	1017	1017	1016
J	420	175	155	90	1029	1028	1026	1026
	380	130	140	105	1030	1029	1029	1029
	450	145	90	70	1028	1026	1026	1026
	365	110	135	205	1027	1026	1025	1015
	310	95	105	175	1027	1025	1025	1022
K	380	185	260	160	1016	1006	1004	1006
	350	280	200	175	1015	1005	1005	1005
	370	200	215	135	1015	1007	1007	1009
	380	180	205	185	1016	1009	1009	1009
	280	100	60	115	1017	1011	1011	1010
L	195	65	380	300	1029	1026	1003	1010
	280	65	60	240	1028	1025	1025	1010
	300	100	100	220	1025	1025	1021	1020
	370	115	145	275	1019	1020	1020	1015
	340	105	90	205	1024	1024	1022	1015
M	155	100		72	1026	1020		1019
	150	61	70	95	1037	1028	1028	1027
	170	90	65	81	1036	1029	1029	1028
	195	80	72	160	1037	1028	1028	1023
	200	110	70	210	1038	1027	1026	1021
N	300	300	170	140	1016	1004	1008	1008
	350	280	100	95	1017	1015	1009	1010
	405	210	75	90	1014	1011	1012	1012
	280	110	60	135	1016	1009	1010	1009
	300	105	95	175	1017	1011	1012	1007
O	330	130	75	105	1030	1024	1020	1020
	340	105	90	80	1029	1028	1028	1028
	290	105	135	200	1030	1029	1027	1026
	430	195	150	70	1029	1026	1027	1028
	280	95	75	80	1025	1025	1025	1025
P	220	245	145	325	1020	1009	1011	1008
	340	145	225	225	1020	1016	1011	1015
	455	90	135	240	1020	1022	1012	1009
	320	120	170	200	1019	1015	1011	1009

PATIENT	URINMENGE				SPEZIFISCHES GEWICHT			
	20-6 ^h	6-8 ^h	8-10 ^h	10-12 ^h	20-6 ^h	6-8 ^h	8-10 ^h	10-12 ^h
Q	185	72	75	215	1014	1020	1007	1009
	500	110	65	260	1012	1020	1015	1009
	310	90	75	60	1025	1023	1023	1026
	390	95	65	72	1018	1016	1015	1015
	185	78	80	125	1015	1015	1015	1013
R	830	90	73	90	1015	1017	1022	1024
	980	120	175	225	1010	1010	1010	1010
	970	110	365	135	1012	1017	1005	1012
	890	110	185	205	1010	1010	1009	1008
S	160	140	145	140	1031	1015	1015	1018
	185	85	108	130	1015	1015	1012	1012
	555	175	87	103	1016	1012	1015	1011
	220	64	76	83	1025	1021	1021	1020
	340	65	75	97	1025	1025	1018	1017
T	300	100	75	60				
	240	60	65	70				
	275	100	75	90				
	350	520	100	220				
	510	85	80	115				
U	300	110	75	61	1020	1020	1020	1018
	320	65	75	85	1022	1021	1021	1020
	220	70	160	71	1022	1021	1012	1022
	225	130	65	175	1021	1020	1022	1010
	250	75	72	65	1022	1022	1020	1019
V	505	420	130	110	1018	1015	1020	1023
	490	390	175	187	1024	1012	1020	1020
	680	282	230	165	1019	1012	1020	1022
	580	190	85	190	1019	1015	1020	1015
	550	210	165	180	1019	1016	1017	1017
W	440	75	71	155	1032	1022	1025	1022
	430	85	765	225	1015	1005	1005	1008
	430	120	67	140	1015	1010	1013	1010
	425	86	66	250	1030	1020	1007	1010
	350	420	72	235	1020	1008	1012	1011

PATIENT	URINMENGE				SPEZIFISCHES GEWICHT			
	20-6 ^h	6-8 ^h	8-10 ^h	10-12 ^h	20-6 ^h	6-8 ^h	8-10 ^h	10-12 ^h
X	120	84	78	75	1030	1023	1020	1020
	160	72	65	80	1030	1024	1022	1020
	210	94	60	90	1030	1025	1022	1022
	200	77	60	75	1030	1025	1024	1024
Y	310	105	350	405	1027	1026	1010	1009
	730	335	380	270	1016	1010	1005	1007
	650	440	390	210	1015	1016	1010	1011
	500	70	205	150	1017	1015	1013	1015
	620	280	170	145	1015	1014	1012	1012

PATIENT	GAMMA/STUNDEN-WERT				MITTEL- WERT	STANDARD- ABWEICHUNG	HYPOTHET. RESTURIN
A	216	211	192	196	177	22	
	182	196	179	166			
	155	184	173	151			
	165	200	161	132			
	185	190	163	156			
B	164	148	159	164	147	17	
	177	178	144	153			
	129	162	145	139			
	121	128	139	116			
	148	151	143	140			
C	155	192	250	260	176	43	
	146	118	221	214			
	181	160	215	185			
	163	117		130			
	168	139	180	215			
D	89	112		105	87	27	
	63	113		113			
	127	49	63	69			
	119	48	59	75			
	123	64	59	81			
E	98	71	55	47	97	24	
	114	91	80	81			
	125	104	91	81			
	132	110	91	111			
	113	144	90	115			

PATIENT	GAMMA/STUNDENWERT				MITTEL- WERT	STANDARD- ABWEICHUNG	HYPOTHET. RESTURIN
	20-6	6-8	8-10	10-12			
F	192	210	180	161	144	43	
	185	171	210	205			
	147	160	121	170			
	135	145	121	93			
	105	86	73	98			
G	227	232	180	240	187	40	
	205	225	196	231			
	195	185	213	218			
	185	199	171	151			
	132	119	137	110			
H	169	167	131	139	157	4	II
	157	174	125	171			
	144	156	165	190			
I	154	170	180	238	140	44	
	224	192	77	158			
	82	108	130	119			
	125	138	156	118			
	148	176	131	91			
J	182	222	193	171	164	26	15
	160	141	155	122			
	160	142	123	122			
	150	174	185	173			
	170	160	183	194			
K	242	269	274	258	211	42	
	240	266	232	194			
	230	248	216	224			
	180	166	156	171			
	171	195	160	143			
L	113	168	240	348	181	57	
	180	127	214	227			
	187	158	161	174			
	183	103	84	159			
	172	145	165	194			
M	140	163		117	157	25	3
	155	180	140	155			
	132	171	127	115			
	191	210	171	160			
	187	160	140	172			

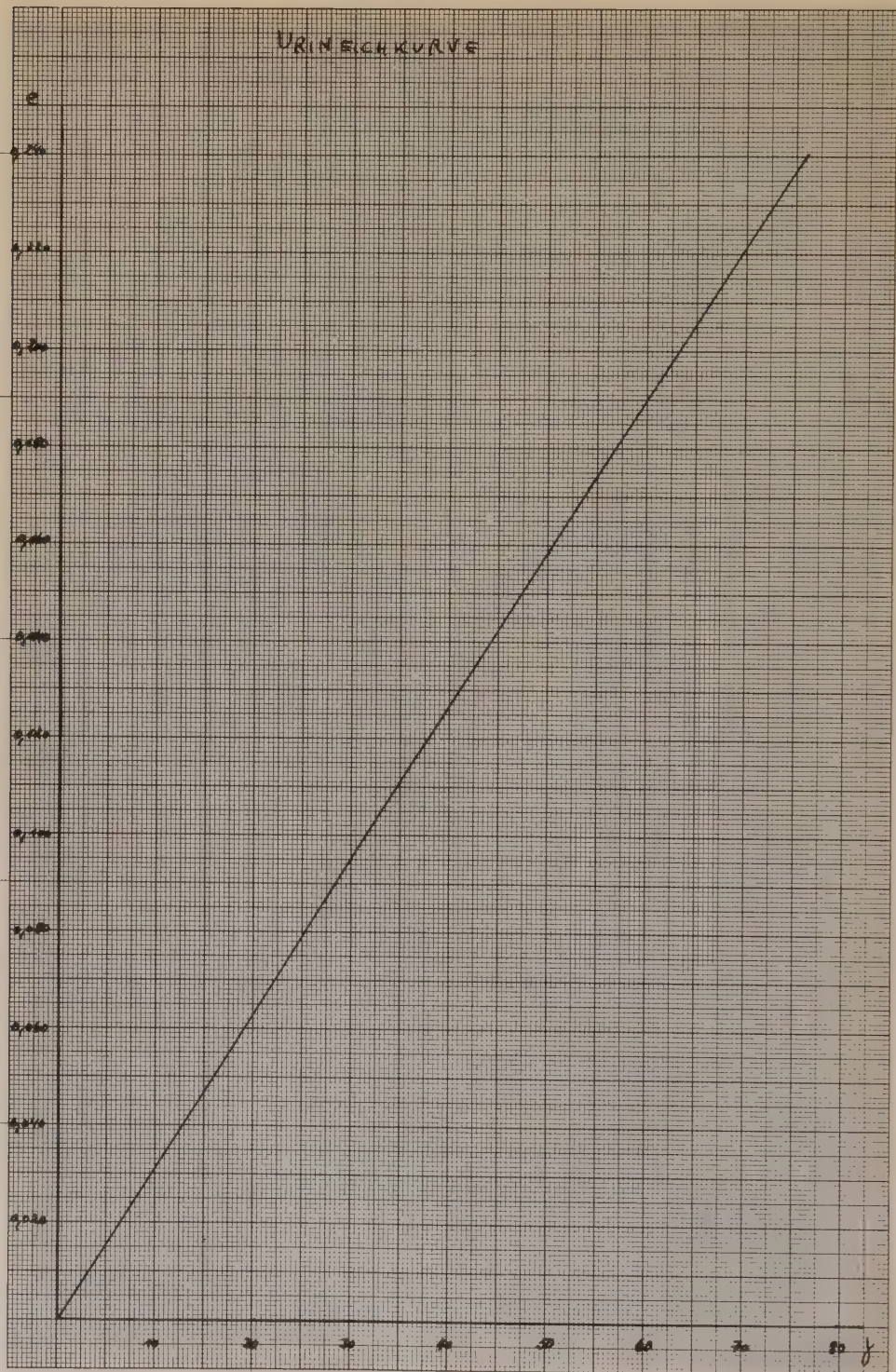
PATIENT	GAMMA/STUNDEN-WERT				MITTEL- WERT	STANDARD- ABWEICHUNG	HYPOTHET. RESTURIN
	20-6	6-8	8-10	10-12			
N	157	182	139	133	134	50	70
	148	324	140	117			
	133	161	158	122			
	115	107	122	93			
	117	94	85	125			
O	209	299	250	244	208	42	24
	222	272	250	230			
	211	194	160	190			
	181	226	190	135			
	192	170	180	150			
P	158	220	125	120	187	40	18
	204	268	202	213			
	219	214	185	197			
	175	201	166	142			
Q	56	102	118	159	140	40	30
	137	204	106	151			
	148	233	65	119			
	115	175	146	168			
	127	164	137	158			
R	45	360	242	222	160	70	
	181	120	201	196			
	189	201	222	82			
	110	148	161	117			
	134	120	146	90			
S	161	220	168	148	161	70	125
	220	282	245	206			
	155	360	137	117			
	125	105	90	81			
	120	151	131	117			
T	173	211	178	116	200	124	192
	136	189	144	148			
	145	182	156	173			
	166	712	206	209			
	161	222	171	230			
U	203	408	318	240	260	78	51
	240	284	180	278			
	232	302	371	199			
	185	466	201	226			
	219	260	210	190			
							57

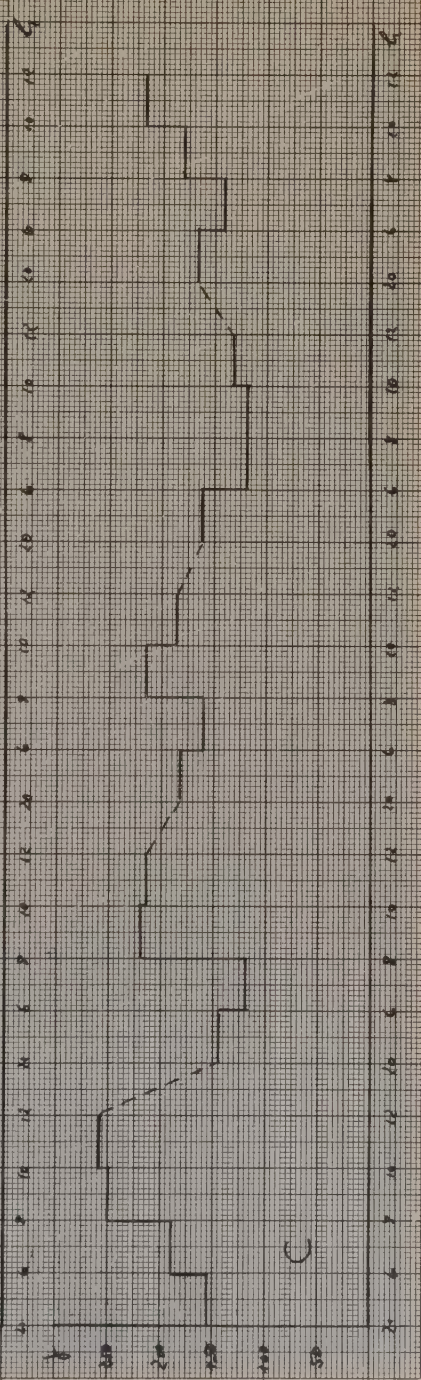
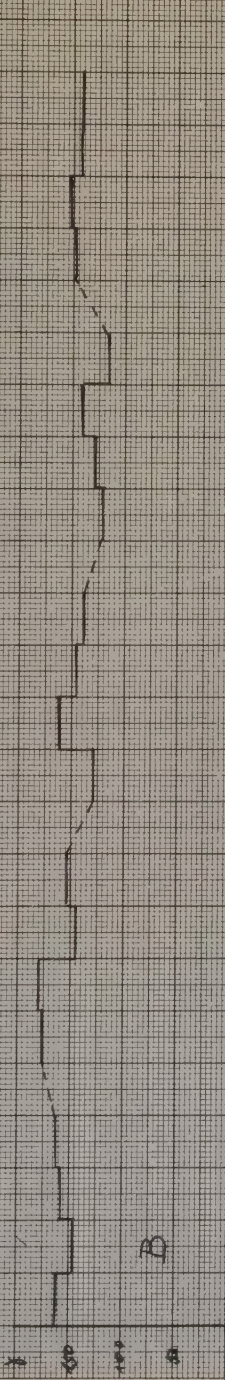
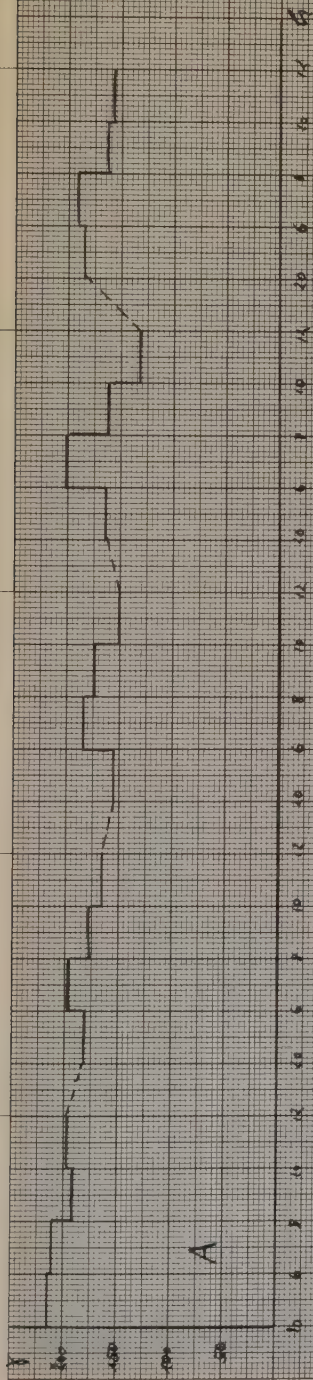
PATIENT	GAMMA/STUNDEN-WERT				MITTEL- WERT	STANDARD- ABWEICHUNG	HYPOTHET. RESTURIN
	20-6	6-8	8-10	10-12			
V	138	500	322	250	228	116	220
	160	41	368	286			
	197	386	310	157			
	202	175	131	195			
	190	222	150	185			
W	385	233	173	217	228	136	185
	363	287	212	195			
	385	272	56	114			
	370	222	34	238			
	144	600	50	199			
X	135	510	265	337	298	129	56
	149	308	120	328			
	270	580	310	392			
	160	390	245	290			
Y	282	358	314	190	236	108	13
	346	318	156	128			
	116	570	298	144			
	248	151	173	205			
	220	158	181	178			

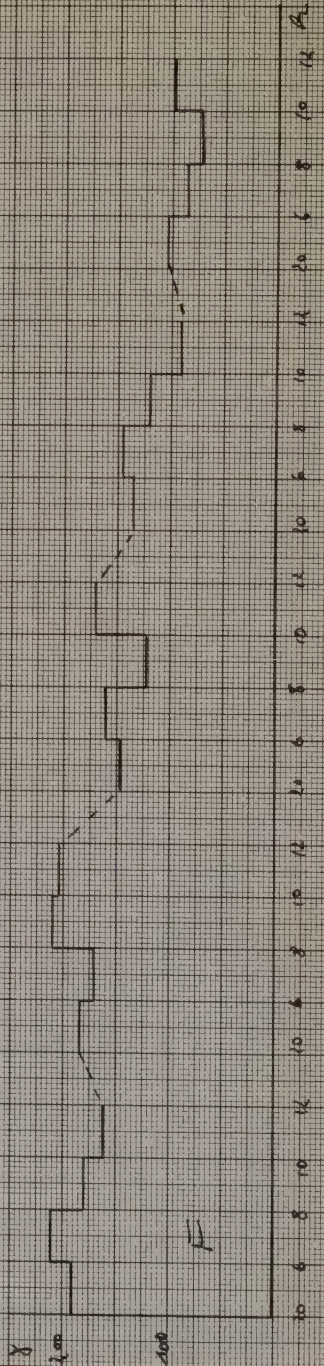
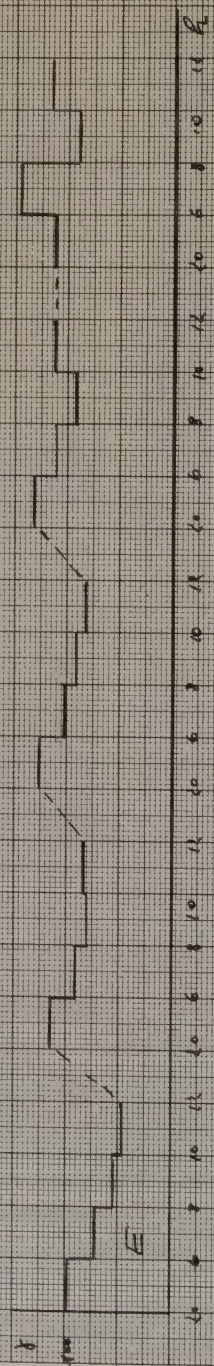
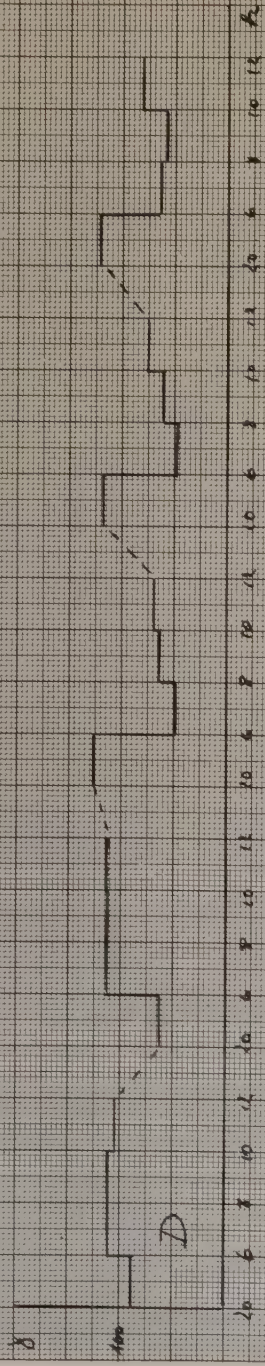
PATIENT	TAG	SIGNIFIKANZSCHEMA (2-SIGMA-GRENZE)							
		errechnet für I Pat.				errechnet für 484 Urine			
		Sigma = 57				Sigma = 80, Mittelwert = 175			
		20-6	6-8	8-10	10-12	20-6	6-8	8-10	10-12
H	I.	+	+						
	2.		+		+				
	3.				+				
I	I.				+				
J	I.		+						
L	I.				+				+
M	4.		+						
N	2.		+						
O	I.		+						
P	2.		+						
Q	3.		+						
R	I.		+				+		
S	3.		+				+		
T	4.		+				+		
U	I.						+		
	3.							+	
	4.		+				+		
V	I.		+				+		
	2.							+	
	3.						+		
W	I.					+			
	2.					+			
	3.					+			
	4.					+			
	5.		+				+		
X	I.						+		+
	3.		+				+		+
	4.						+		
Y	I.						+		
	3.		+				+		
		13,2%				10,7%			
		◀ 4,35% ▶				◀ 4,55% ▶			

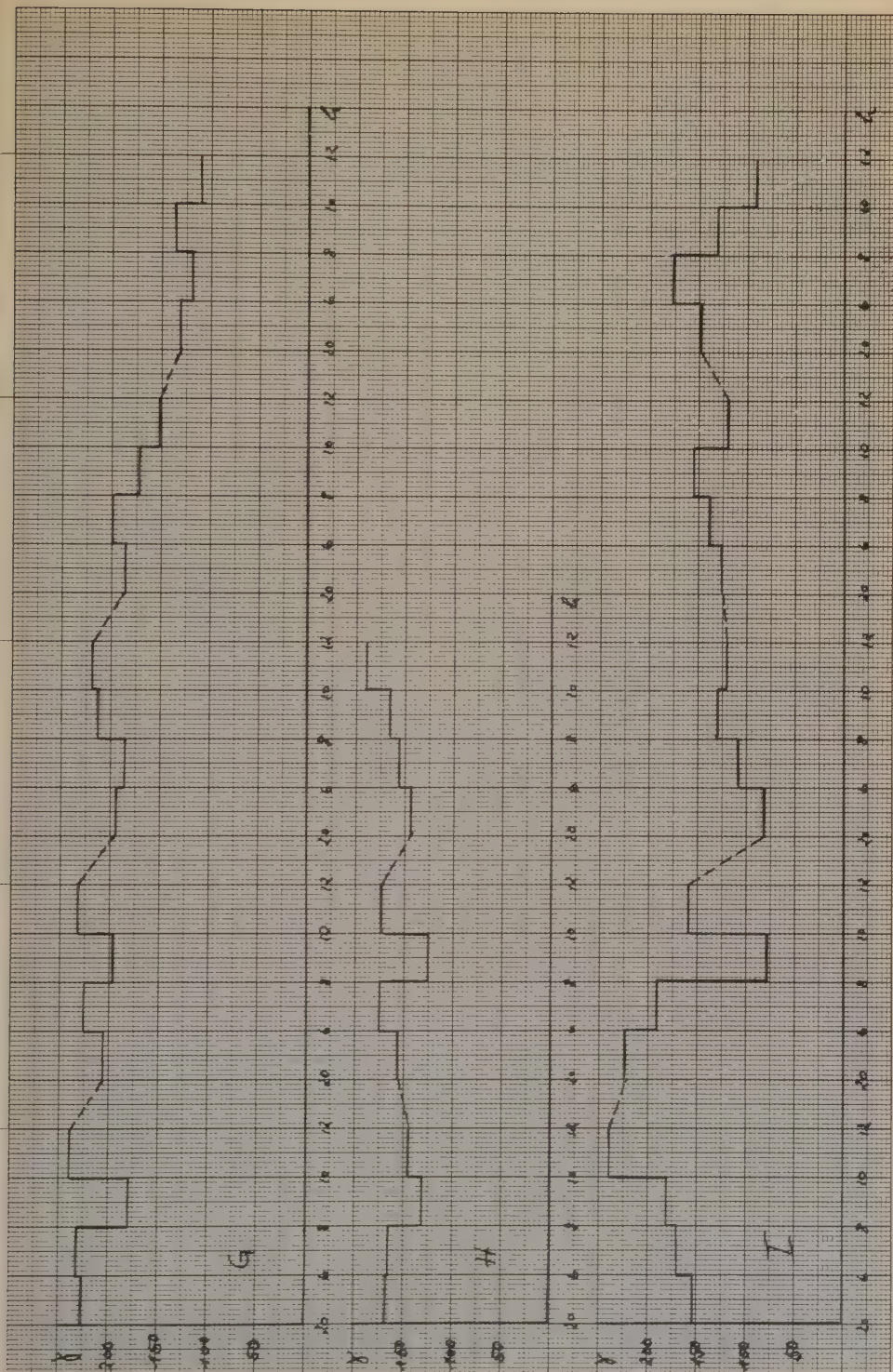
PATIENT	DIAGNOSE	GESCHLECHT	ALTER	GRÖSSE	GEWICHT
A	(gesund)	männlich	23	I,74	66
B	amyotroph. Lateralsklerose	weiblich	49	I,70	70
C	Hebephrenie	männlich	27	I,78	65
D	Mitralstenose, traumatische Epilepsie	männlich	39	I,72	64
E	multiple Sklerose	weiblich	I6	I,70	55
F	Hebephrenie	männlich	20	I,75	70
G	Herzphobie	männlich	45	I,68	67
H	Katatonie	männlich	29	I,70	62
I	Gutachten wegen Diebstahl	männlich	I8	I,68	59
J	Kopfschmerzen, orthostat. Kreislaufbeschwerden	weiblich	22	I,70	66
K	amyotroph. Lateralsklerose	weiblich	37	I,69	58
L	Reifungskrise	männlich	I7	I,79	70
M	Hebephrenie	männlich	I8	I,72	59
N	symptomat. Epilepsie	weiblich	I7	I,70	54
O	multiple Sklerose	weiblich	37	I,68	64
P	Epilepsie	weiblich	22	I,70	58
Q	abnorme Erlebnisreaktion	männlich	II	I,30	30
R	Schizophrenie	männlich	45	I,73	59
S	multiple Sklerose	weiblich	35	I,64	63
T	(gesund)	weiblich	57	I,54	60
U	Syndrom einer funikulären Spinalerkrankung	weiblich	75	I,68	72
V	Herzphobie	männlich	24	I,76	68
W	Schizophrenie	männlich	32	I,68	70
X	Symptomat. Epilepsie nach Enzephalitis	weiblich	3I	I,72	64
Y	Hebephrenie	männlich	2I	I,75	65

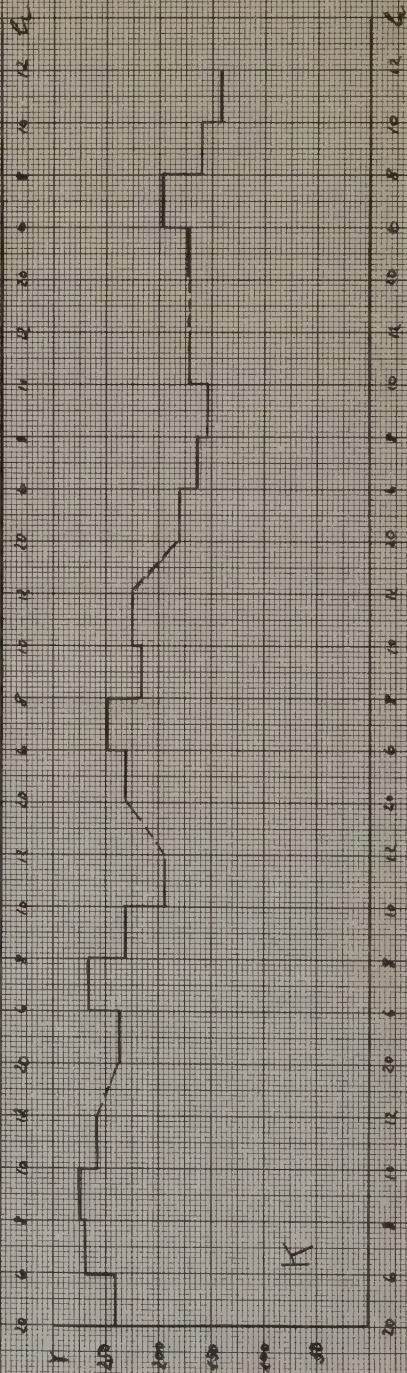
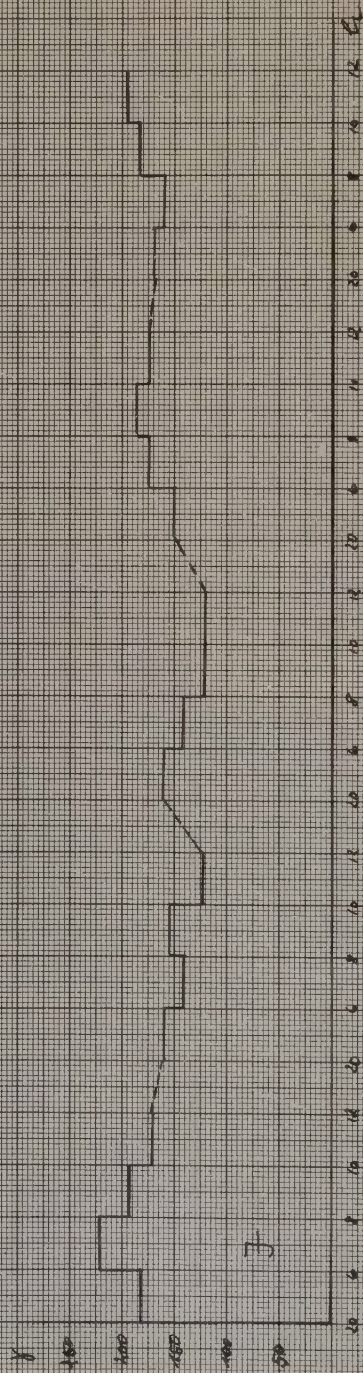
URINEICHKURVE

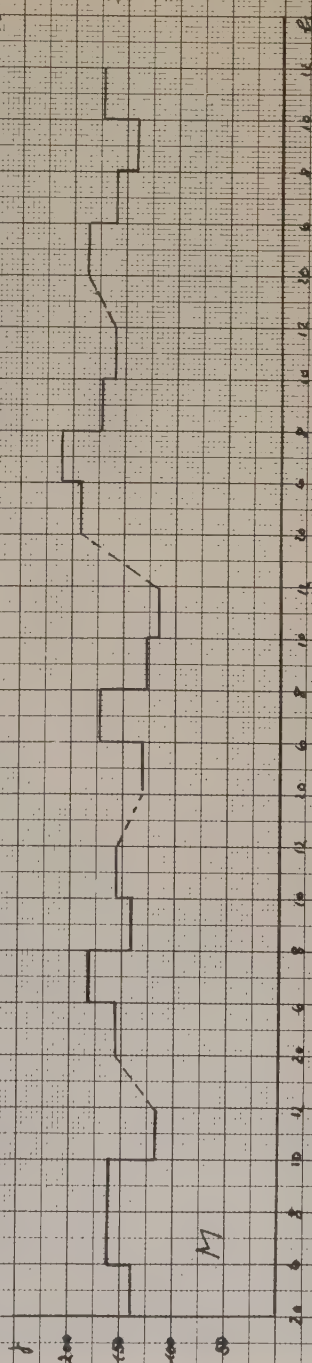
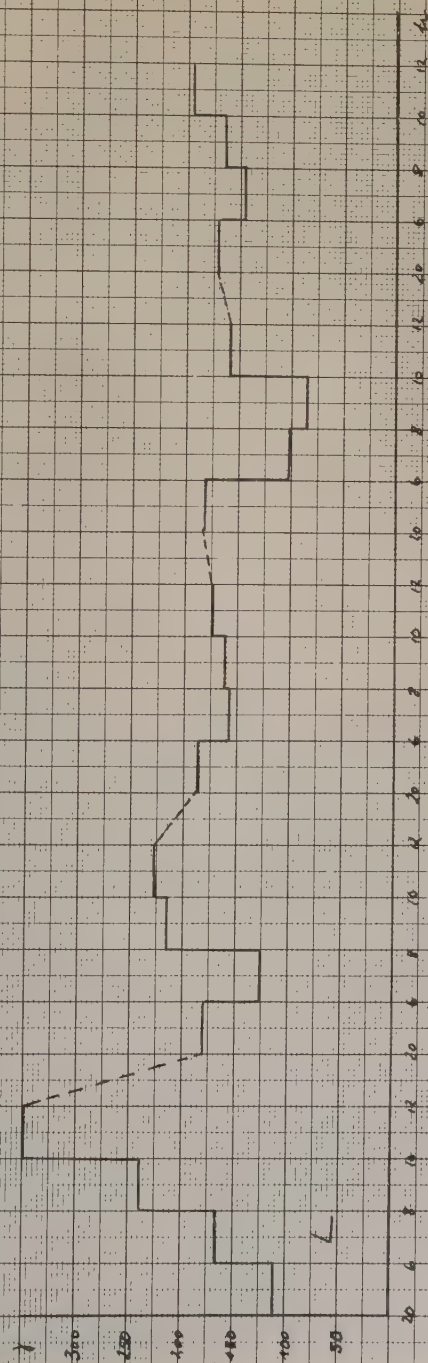


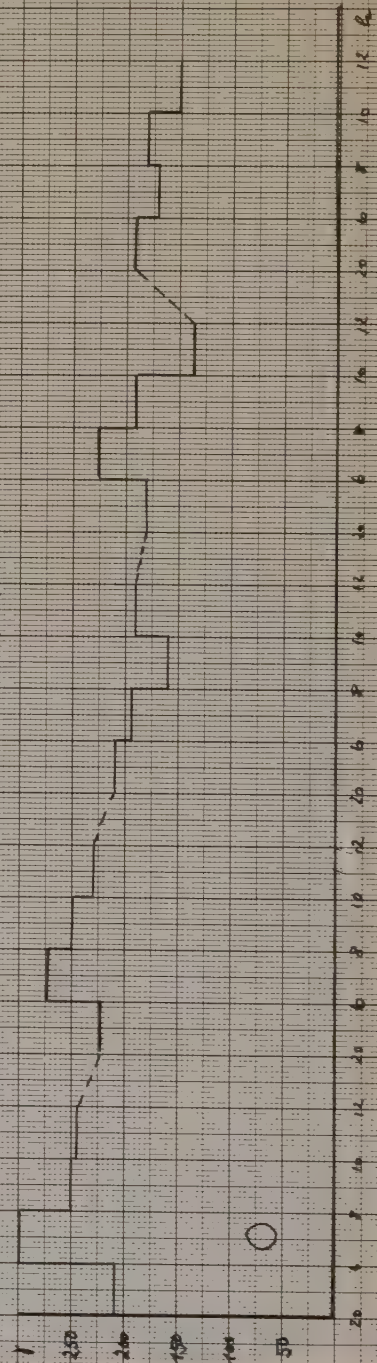
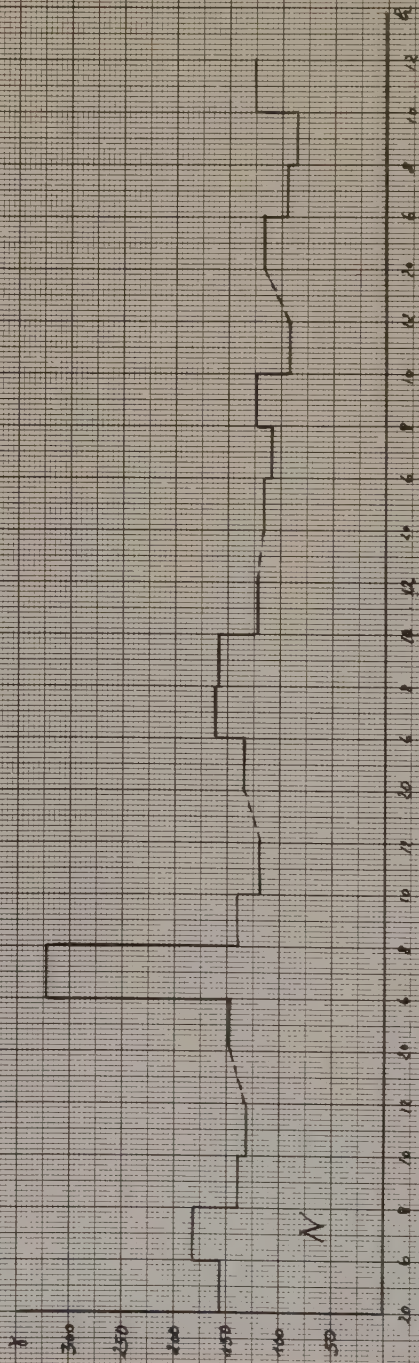


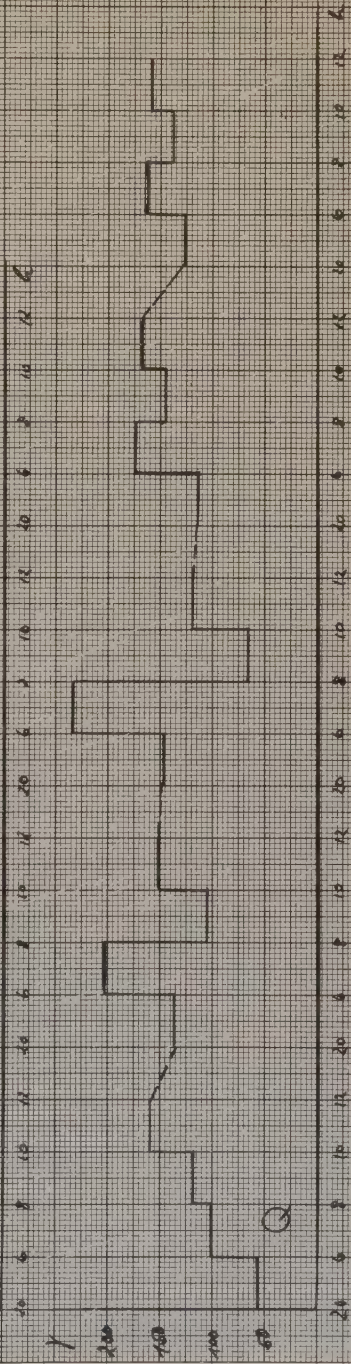
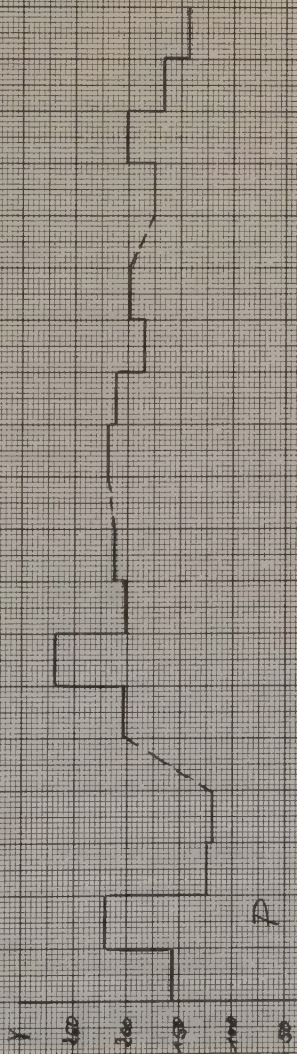


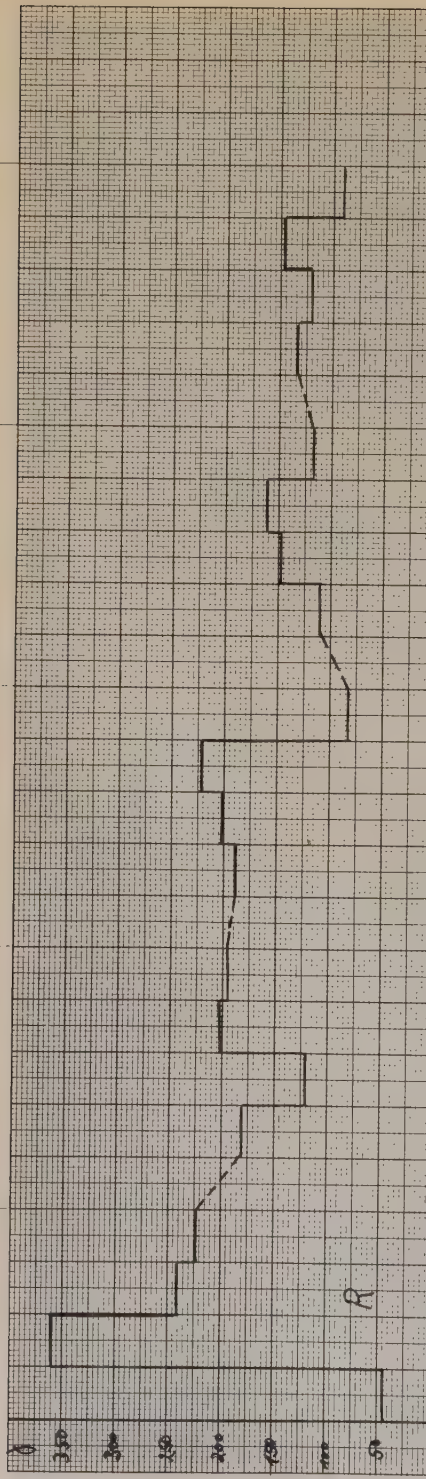


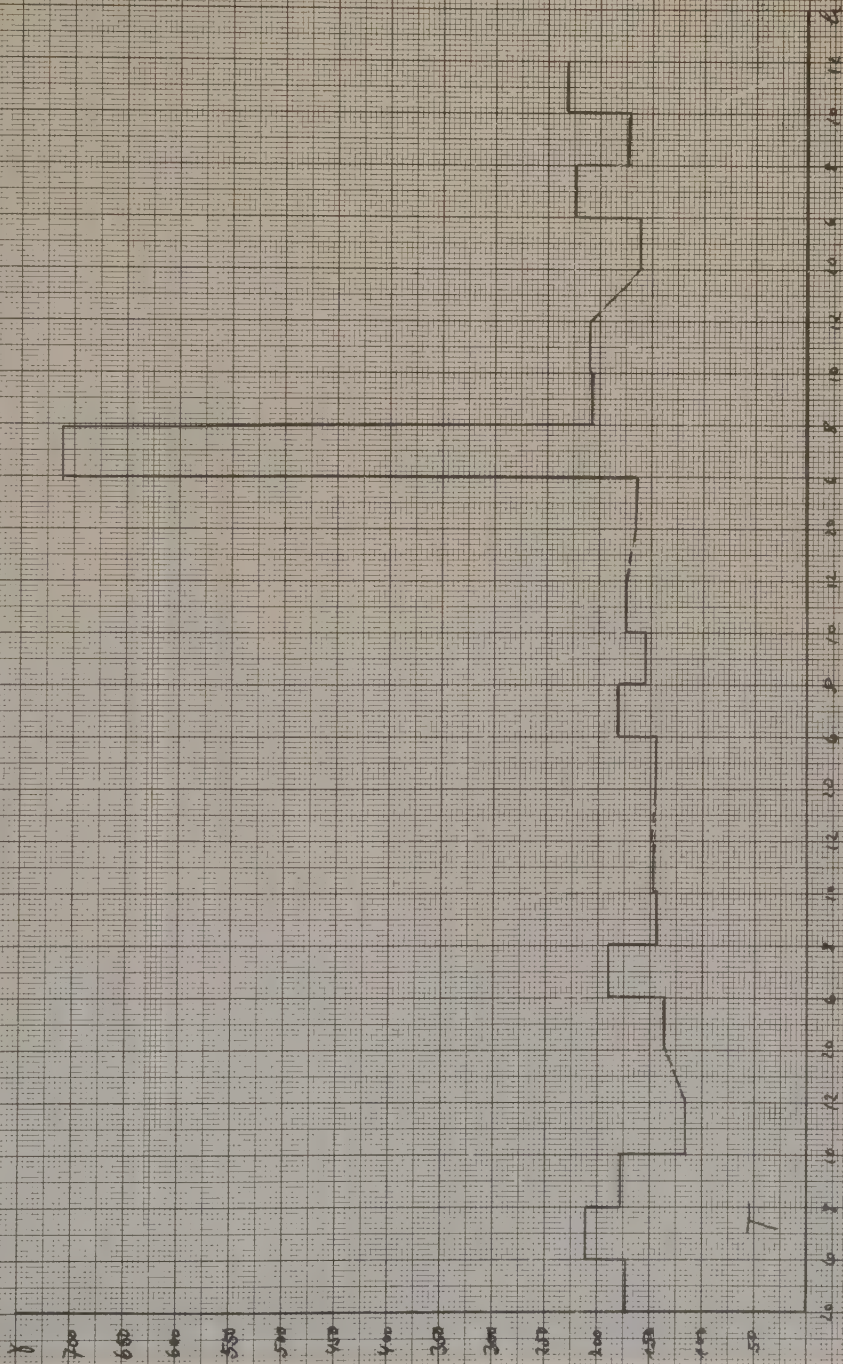


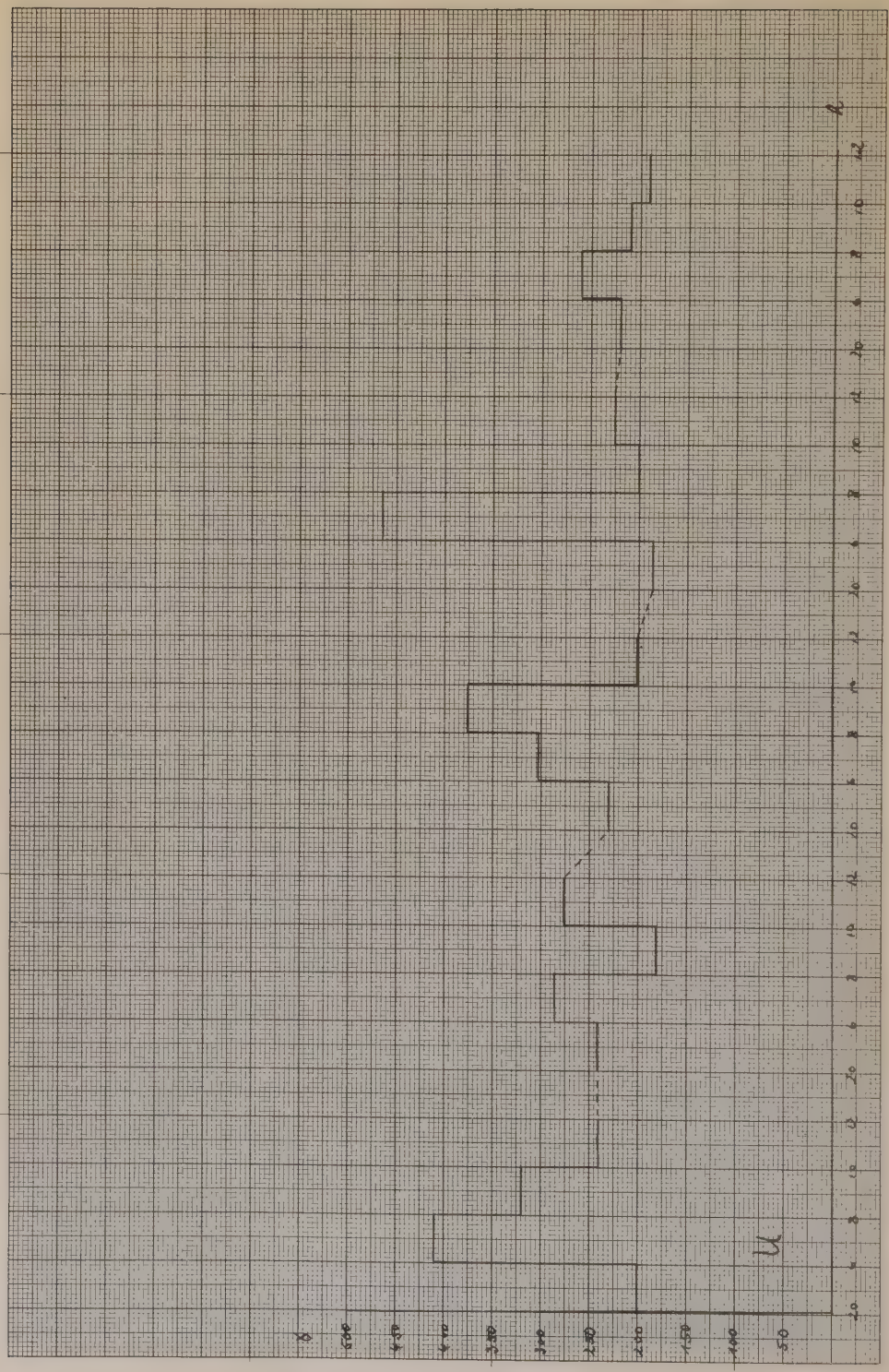


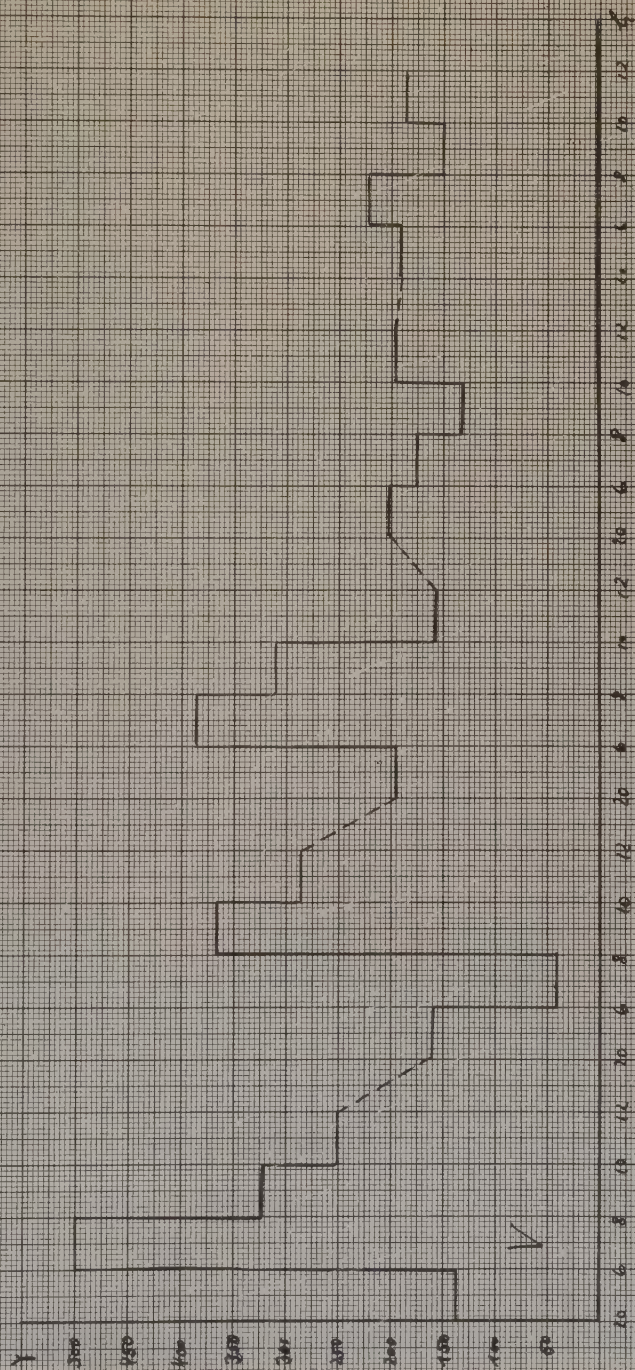


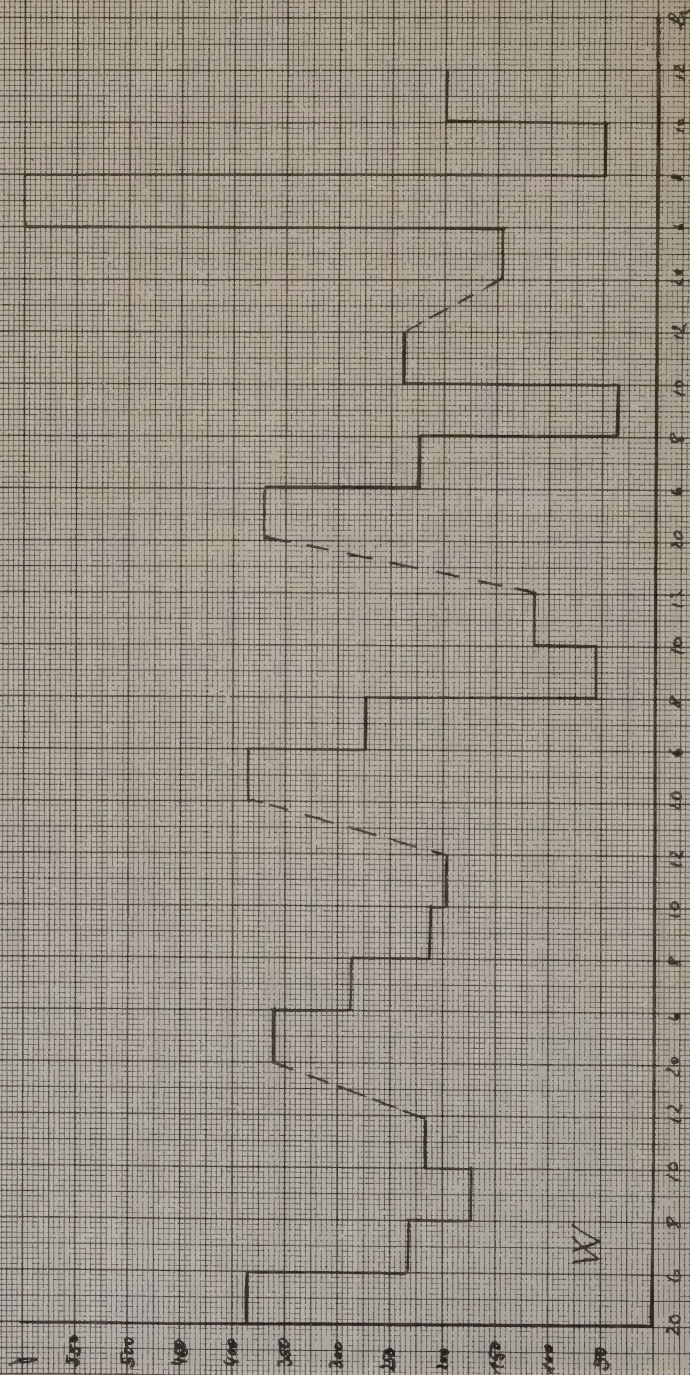


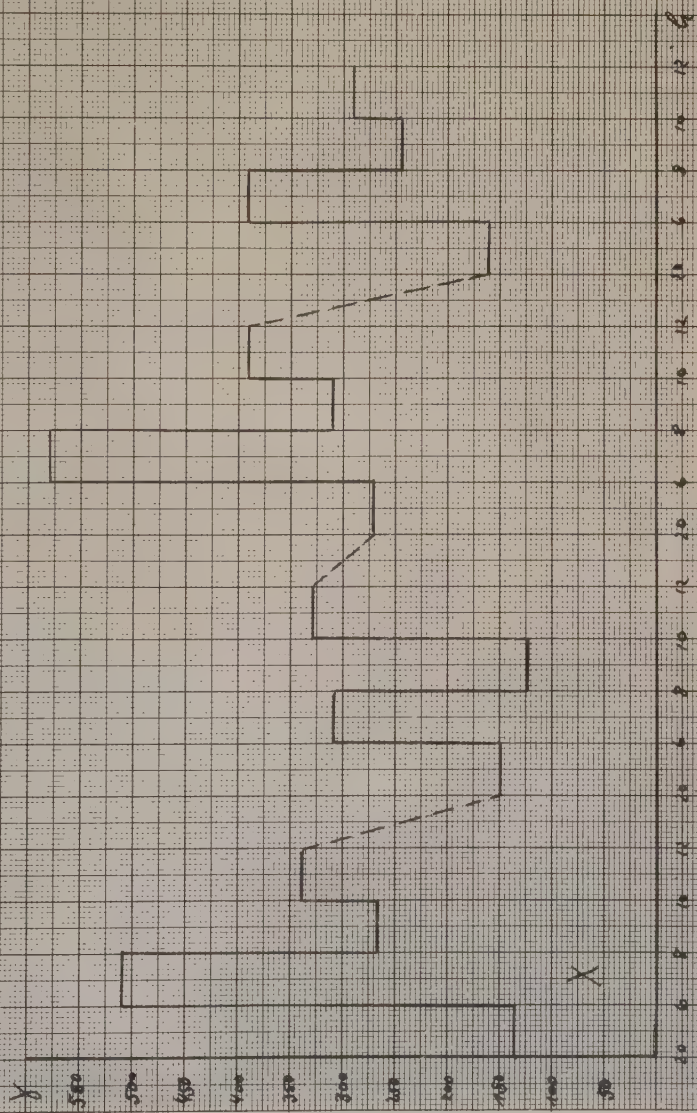


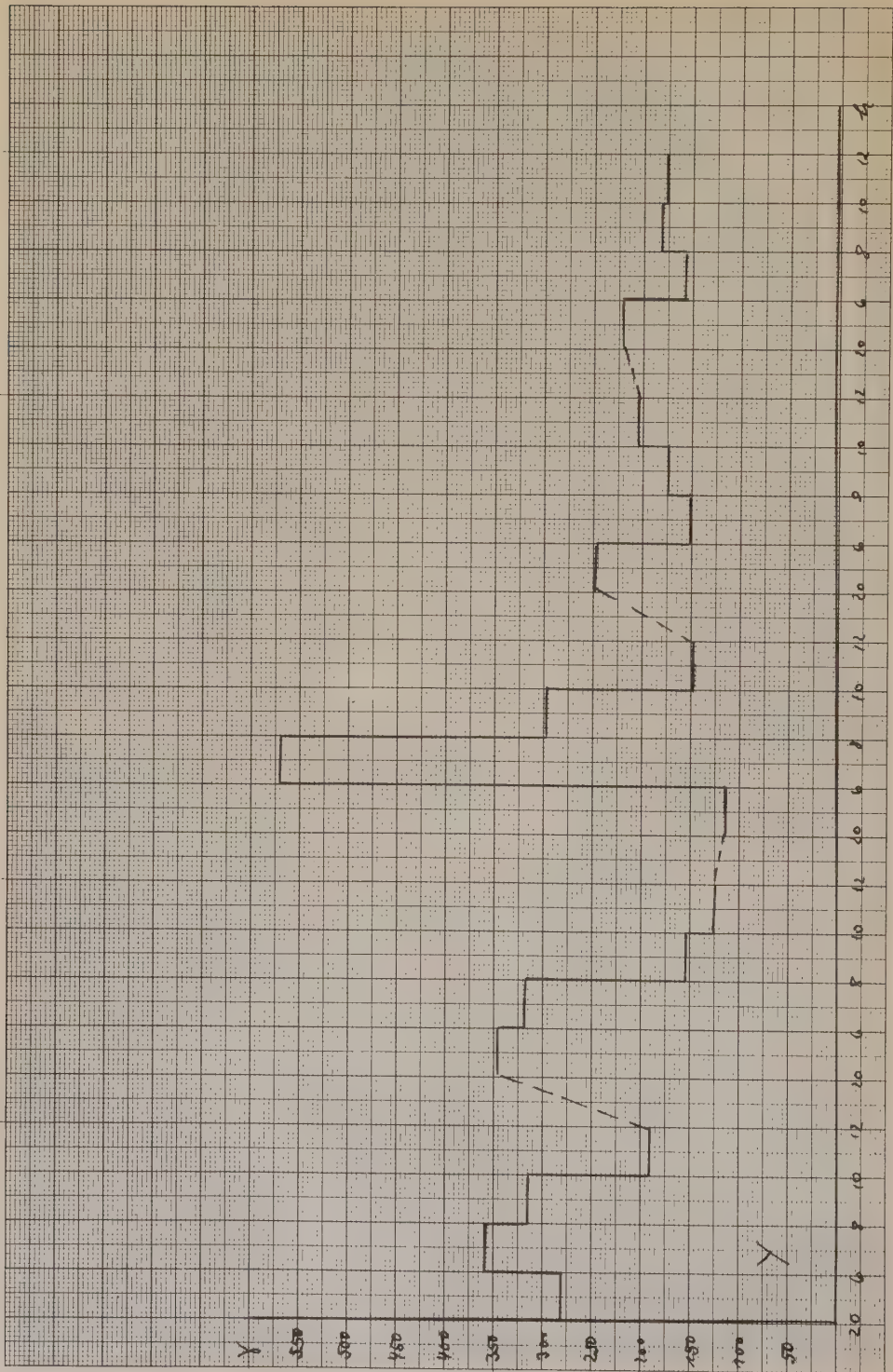












Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Über die Ursachen der Schwankungen in
der 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung
im Urin bei Zweistundenbestimmungen.

in der Nervenklinik der Stadt und Universität Frankfurt unter Leitung von Herrn Privatdozent Dr. med. R. Degkwitz mit Unterstützung durch Herrn Dr. med. E. Kirberger ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde (oder wird) in folgendem
Publikationsorgan - - - - veröffentlicht.

Frankfurt/Main, den 25. April 1963

Hugo Winter

Lebenslauf.

Am 2. August 1938 wurde ich als Sohn des Lehrers Peter M. Winter und seiner Ehefrau Luise geborene Martin in Heppenheim an der Bergstraße geboren. Nach vier Volksschuljahren besuchte ich das humanistische Gymnasium in Bensheim. Hier bestand ich im März 1958 die Reifeprüfung. Ich studierte Medizin vom Sommersemester 1958 bis zum Sommersemester 1961 in Frankfurt, im Wintersemester 1961/62 in Wien, vom Sommersemester 1962 an wieder in Frankfurt. Im April 1959 bestand ich mein Vorphysikum, im Oktober 1960 mein Physikum. Im Herbst 1963 beabsichtige ich, mein Staatsexamen abzulegen. Die vorliegende Arbeit habe ich im Frühjahr 1961 begonnen. Für die freundliche Überlassung des Themas fühle ich mich Herrn Privatdozent Dr. med. R. Degkwitz zu besonderem Dank verpflichtet.

Heppenheim im Oktober 1962

Hugo Winter

Meine akademischen Lehrer waren die Professoren T. Antoine, W. Artelt, J. Böck, K. Fellingner, J. Frey, R. Geißendörfer, J. Gerchow, E. Güntz, E. Heinz, F. Herrmann, K. Herzberg, F. Hoff, P. Holtz, O. Käser, R. Mittermaier, R. Ortmann, B. Rajewsky, W. Rotter, B. de Rudder, W. Siede, D. Starck, R. Thiel, K. Wezler, J. Zutt und Privatdozent R. Degkwitz.

